

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 780 390 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
25.06.1997 Patentblatt 1997/26

(51) Int. Cl.⁶: **C07D 471/04**, A61K 31/47
// (C07D471/04, 221:00,
209:00)

(21) Anmeldenummer: 96119134.3

(22) Anmeldetag: 29.11.1996

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**
Benannte Erstreckungsstaaten:
LT LV SI

(71) Anmelder: **BAYER AG**
51368 Leverkusen (DE)

(72) Erfinder:
• **Grunenberg, Alfons, Dr.**
41539 Dormagen (DE)
• **Bosché, Patrick, Dr.**
51519 Odenthal (DE)

(30) Priorität: 12.12.1995 DE 19546249

(54) **Kristallmodifikation des CDCH, Verfahren zu dessen Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen**

(57) Die Erfindung betrifft das neue Monohydrat des 1-Cyclopropyl-7-([S,S]-2,8-diaza-bicyclo[4.3.0]non-8-yl)6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolincarbonsäure Hydrochlorid (CDCH), ein Verfahren zu dessen Herstellung und pharmazeutische Zubereitungen, die dieses Monohydrat als Wirkstoff enthalten.

BEST AVAILABLE COPY

EP 0 780 390 A1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft das neue Monohydrat des 1-Cyclopropyl-7-([S,S]-2,8-diaza-bicyclo[4.3.0]non-8-yl)6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-4-oxo-3-chinolincarbonsäure Hydrochlorid (CDCH), ein Verfahren zu dessen Herstellung und pharmazeutische Zubereitungen, die dieses Monohydrat als Wirkstoff enthalten.

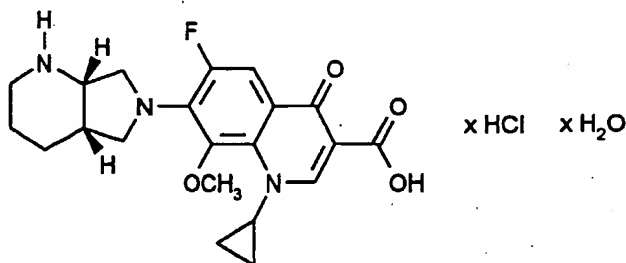
CDCH ist ein Chemotherapeutikum für Menschen und Tiere mit einem breiten Spektrum antibakterieller Wirkung. Der Wirkstoff kann auch im Materialschutz eingesetzt werden. CDCH zeigt geringe Toxizität und ist besonders effektiv gegen Enterobacteriaceae und ganz besonders gegen Antibiotika resistente Stämme: *S. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* und *E. coli*. CDCH und dessen Herstellung als Betain ist in EP-A-550 903 und EP-A- 591 808 beschrieben.

Eine wasserfreie Form von CDCH ist die einzige Kristallmodifikation, die bisher bekannt ist. Diese Kristallmodifikation kann jedoch bei der Herstellung verschiedener Arzneiformen nicht restlos befriedigen. CDCH ist hygroskopisch und nimmt unter ungünstigen Lagerungsbedingungen und bei der galenischen Verarbeitung des Wirkstoffs zu Arzneiformen Wasser auf. Dies beeinträchtigt die Dosiergenauigkeit und Qualität der Präparate. Ursache für die physikalische Instabilität von CDCH sind nachträgliche Veränderungen in der Kristallstruktur der wasserfreien Form, wenn CDCH in wäßrigen Suspensionen oder bei Umgebungsfeuchte gelagert werden. Es ist deshalb von großer Bedeutung, eine möglichst stabile Kristallform für die Herstellung von CDCH enthaltende Arzneiformen zu verwenden.

Es wurde nun gefunden, daß CDCH in eine neue wasserhaltige, kristalline Modifikation überführt werden kann, die sich gegenüber der bekannten wasserfreien Form durch erhöhte Stabilität, insbesondere bei der Lagerung bei hohen Feuchten, auszeichnet und für die Herstellung von beständigen pharmazeutischen Präparaten sehr gut geeignet ist.

Bei der Herstellung des Monohydrats aus wäßrigen Medien kristallisiert der Wirkstoff in Form von Nadeln, die stark verfilzen. Überraschenderweise kann unter bestimmten Kristallisationsbedingungen der Kristallhabitus gezielt verändert werden. Die so entstehenden Prismen stellen eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung dar denn sie verfilzen nicht und sind bedeutend fließfähiger als das Monohydrat in Form von Nadeln. Dies hat erhebliche Vorteile bei der Herstellung von Arzneiformen. Durch die Verwendung eines nicht hygroskopischen, rieselfähigen Wirkstoffs wird eine befriedigende Dosiergenauigkeit bei der Herstellung von Arzneimitteln erreicht, die Sicherheit erhöht und somit das Risiko für den Patienten minimiert.

Gegenstand der Erfindung ist demnach das neue Monohydrat des CDCH der Formel I



sowie ein Verfahren zu seiner Herstellung, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man wasserfreies, kristallines CDCH mit einer zur guten Durchmischung und Bildung des Monohydrats ausreichenden, Wassermenge bei Temperaturen unterhalb von 80°C bis zur Aufnahme des stöchiometrischen Kristallwassergehaltes und vollständigen Kristallumwandlung behandelt, die so erhaltenen Kristalle abtrennt und zur Entfernung von vorhandenem adsorbierten Wassers bis zur Gewichtskonstanz des Monohydrats trocknet. Zur Vermeidung der Bildung der wasserfreien Form sollte die Feuchte bei der Trocknung nicht geringer als 30 % r.F. sein. Das Monohydrat kristallisiert aus wasserhaltigen Medien mit einem Wasseranteil von mehr als 10 % in Form von Nadeln.

Die bevorzugte, prismatisch kristallisierende Form des Monohydrats kann dadurch erhalten werden, daß man wasserfreies, kristallines CDCH in Ethanol/Wasser-Gemischen, ganz besonders bevorzugt in Ethanol/Wasser mit max. 10 % Wasser suspendiert, wobei man bis zur Aufnahme des erforderlichen Kristallwassergehaltes und vollständigen Kristallumwandlung für eine gute Durchmischung der Feststoffanteile mit der zugesetzten Wassermenge sorgt, beispielsweise durch Rühren der Suspension oder Schütteln, Schwenken, Rotieren des Reaktionsgefäßes und dergleichen. Beträgt der Wassergehalt im Ethanol/Wasser-Gemisch max. 10 %, kristallisiert das Monohydrat in Form von Prismen.

Unter der Bedingung, daß die Wassermenge zur Bildung eines stöchiometrischen Monohydrats und zu einer guten Durchmischung der eingesetzten Menge an CDCH mit Wasser ausreicht, kann für die Bildung des Monohydrats in Form von Nadeln beliebig viel Wasser verwendet werden, da die Aufnahme von Kristallwasser mit der unter Kristallumwandlung verlaufenden Bildung des Monohydrats beendet ist und darüber hinaus keine weiteren Hydrate erhalten werden. Zweckmäßigerweise wird die Wassermenge so begrenzt, daß zwar eine gute Durchmischung stattfinden kann,

aber keine oder geringe Löslichkeitsverluste auftreten. Die Herstellung des Monohydrats wird in bevorzugter Weise bei Raumtemperatur vorgenommen, kann jedoch auch bei erhöhter Temperatur, beispielsweise 30°C bis 60°C oder niedriger Temperatur, beispielsweise 5°C bis 20°C, durchgeführt werden. Die Herstellung des Monohydrats gelingt aus der wasserfreien Form auch bei Feuchten größer 30 % r.F. Dieses Verfahren eignet sich jedoch nicht zur Herstellung des bevorzugten, prismatisch kristallisierenden Monohydrats.

Das Abtrennen der Kristalle des Monohydrats von überschüssigem Lösemittel geschieht nach üblichen Methoden, beispielsweise durch Filtrieren, Abdekantieren, Zentrifugieren und dergleichen. Vorteilhafterweise trocknet man die abgetrennten Kristalle des Monohydrats bei Raumtemperatur oder bei erhöhter Temperatur bis 50°C bei Feuchten von mindestens 30 % r.F.

Das erfindungsgemäße Monohydrat des CDCH besitzt ein charakteristisches IR-Spektrum (Abb. 1), welches charakteristische Absorptionsbanden des Kristallwassers im Bereich der OH-Valenzschwingungen ($3600 - 3100 \text{ cm}^{-1}$) zeigt, die bei der wasserfreien Kristallmodifikation fehlen. Es unterscheidet sich auch in anderen Frequenzbereichen vom wasserfreien CDCH, so daß auf eine völlig unterschiedliche Anordnung der Moleküle in den Kristallgittern der beiden Modifikationen geschlossen werden kann.

Die Bestimmung des Wassergehalts bestätigt das Vorliegen eines stöchiometrischen Monohydrats des CDCH. Der in mehreren Proben des Monohydrats bestimmte thermogravimetrische Masseverlust beträgt 1 mol Wasser (3,9 %, Abb. 2). Das mittels DSC (Differential Scanning Calorimetry) unter Atmosphärendruck aufgenommene Thermogramm des Monohydrats (Abb. 3) zeigt in Übereinstimmung mit den thermogravimetrischen Messungen die Wasserabgabe durch einen breiten endothermen Peak, der auf den Umbau des Kristallgitters des untersuchten Monohydrats, die Dissoziation von CDCH und Wasser und die Verdampfungsenthalpie des freigesetzten Kristallwassers hinweist. Die Röntgendiffraktogramme, ^{13}C -NMR-, Raman- und FIR-Spektren der wasserfreien Form und des Monohydrats zeigen charakteristische Unterschiede (Abb. 4-7, Tab. 2-5): So weist z.B. das ^{13}C -NMR-Spektrum einen charakteristischen Peak bei 168,1 ppm und das Röntgendiffraktogramm eine Linie bei $2\theta = 26,7$ auf.

Die DSC- und TGA-Thermogramme wurden unter Verwendung von Thermoanalysengeräten (DSC 7 und TGA 7) der Fa. Perkin-Elmer erhalten. Die Röntgendiffraktogramme wurden mit einem Stoe Transmissiondiffraktometer registriert. Die IR-, FIR- und Raman-Spektren wurden mit Fourier-IR Spektrometern IFS 66 (IR), IFS 66v (FIR) und IFS 88 (Raman) der Fa. Bruker aufgenommen. Die ^{13}C -Festkörper-NMR-Spektren wurden mit einem Bruker MSL 300 registriert. Die mikroskopischen Aufnahmen wurden mit einem Mikroskop Laborlux S der Fa. Leitz aufgenommen.

Das erfindungsgemäße Monohydrat des CDCH zeigt bei Lagerung im Vergleich zur wasserfreien Kristallmodifikation eine höhere physikalische Stabilität und ist daher für die Herstellung verschiedener Arzneiformen besser geeignet. Das bevorzugte, in Form von Prismen kristallisierende Monohydrat verleiht CDCH außerdem eine ausgezeichnete Riesel- und Fließfähigkeit, was bei der Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen von großem Vorteil ist (Abb. 8). Gegenstand der Erfindung sind daher auch flüssige und feste pharmazeutische Zubereitungen, die das erfindungsgemäße Monohydrat des CDCH enthalten, wie z.B. Suspensionen, Emulsionen, Tabletten, Dragees, Drageekerne, Suppositorien, Hart- oder Weichgelatine kapseln und dergleichen. Bevorzugt enthalten wäßrige Suspensionen und Tabletten für die orale Applikation das erfindungsgemäße Monohydrat, besonders bevorzugt in der prismatischen Kristallform.

CDCH kann in diesen pharmazeutischen Zubereitungen als einziger Wirkstoff vorliegen oder mit anderen antibakteriell wirksamen Substanzen kombiniert werden.

Pharmazeutische Zubereitungen können aus dem erfindungsgemäßen Monohydrat des CDCH alleine oder mit mehreren anderen Wirkstoffen kombiniert bestehen oder zusammen mit in der Galenik üblicherweise eingesetzten Hilfs- und Zusatzmitteln, wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tabletzensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Geschmacksstoffen und dergleichen zu Darreichungsformen für die orale, parenterale oder rektale Applikation formuliert sein.

Die Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Mischen, Einrühren, Suspendieren, Dispergieren, Emulgieren und dergleichen der Wirkstoffe mit bzw. in den pharmazeutischen Hilfsstoffen und Verarbeitung zu pharmazeutisch geeigneten Darreichungsformen für die orale, parenterale oder rektale Applikation.

Herstellung von kristallinem CDCH (Nadeln, Prismen)

Beispiel 1 (Prismen)

1 g wasserfreies CDCH wird in 150 ml absolutem Ethanol gelöst und die Lösung filtriert. Die Lösung wird bei 60 °C bis zum vollständigen Verdunsten des Lösungsmittels getempert. Die ausgefallenen Kristalle werden bei Raumtemperatur/Umfeldfeuchte getrocknet.

Beispiel 2 (Prismen)

0,1 g wasserfreies CDCH werden in 10 ml Ethanol (10 % Wasseranteil) gelöst. Die Lösung wird bei 60°C bis zum vollständigen Verdunsten des Lösungsmittels getempert. Die ausgefallenen Kristalle werden bei Raumtemperatur/Umgebungsfeuchte getrocknet.

Beispiel 3 (Prismen)

4 g wasserfreies CDCH werden in 300 ml Ethanol (96 %) gelöst. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer bei 60°C und 120 mbar abdestilliert. Die Kristalle werden im Vakuumtrockenschrank 2 h bei 80 mbar und 105°C getrocknet und anschließend Umgebungsfeuchte ausgesetzt.

Beispiel 4 (Nadeln)

0,3 g wasserfreies CDCH werden in 6 ml Wasser:Ethanol (1:1) gelöst. Die Lösung wird bei 70°C bis zum vollständigen Verdunsten des Lösungsmittels getempert. Die ausgefallenen Kristalle werden bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet und anschließend bei RT/85 % r. F. über Nacht stehengelassen.

Beispiel 5 (Nadeln)

0,1 g wasserfreies CDCH werden in 5 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird bei RT bis zum vollständigen Verdunsten des Lösungsmittels stehengelassen. Die Kristalle werden bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet und anschließend bei RT/85 % r. F. über Nacht stehengelassen.

Beispiel 6 (Nadeln)

0,1 g wasserfreies CDCH werden in 5 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird bei RT bis zum vollständigen Verdunsten des Lösungsmittels stehengelassen. Die Kristalle werden bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet und anschließend bei RT/85 % r. F. über Nacht stehengelassen.

Beispiel 7

25,1 g CDCH-Monohydrat (Prismen), 3,3 g Avicel PH 101 und 1,7 g Maisstärke werden im Mischgranulator gemischt und anschließend mit 13 g Wasser granuliert. Nach Raspeln (4 mm) wird das Granulat im Mini-Wirbelschicht-trockner getrocknet (Zulufttemperatur 80°C) und über ein 0,8 mm Sieb gesiebt. Die Nachmischung erfolgt mit 0,19 g Ac-Di-Sol und 0,01 g Magnesiumstearat. Anschließend erfolgt die Verpressung auf einer Exzenterpresse (Tablettenformat 5,5 r 9, Tablettengewicht 68,5 mg).

Beispiel 8

196,6 g mikronisiertes CDCH-Monohydrat (Nadeln) werden mit 88 g Avicel im Mischgranulator gemischt (Pulvermischung). 3,6 g PVP 25 werden in 97,2 g Wasser gelöst (Granulationsflüssigkeit). Die Pulvermischung wird mit der Granulationsflüssigkeit granuliert. Nach Raspeln (3 mm) wird das Granulat im Schnelltrockner (Zulufttemperatur 90°C) getrocknet und über ein 1 mm Sieb gesiebt. Die Nachmischung erfolgt mit 1,8 g Ac-Di-Sol und 0,1 g Magnesiumstearat. Anschließend erfolgt die Verpressung auf einer Rundläuferpresse (Tablettenformat 5,5 r 9, Tablettengewicht 83,4 mg).

Tab. 1

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

IR-Spektroskopie	
wasserfreie Form [cm-1]	Hydrat [cm-1]
722	722
804	804
834	835
938	875
957	938
994	994
1048	1045
1186	1082
1319	1163
1354	1184
1372	1319
1453	1352
1513	1372
1622	1394
1709	1432
2427	1456
2524	1517
2700	1624
2929	1709
3469	2427
3527	2456
	2524
	2634
	2925
	2698
	2745
	2893
	2925
	3472
	3530

Tab. 2: Röntgendiffraktometrie

	wasserfreie Form [2 Theta]	Hydrat [2 Theta]
5		
10	5,8	5,8
	8,6	8,5
	10,3	10,1
	11,6	11,6
15	13,6	13,4
	14,5	14,5
	15,0	14,8
	15,8	15,6
	17,3	17,0
20	17,5	17,2
	18,3	17,4
	18,9	17,5
	19,3	17,9
	19,6	18,6
25	20,6	19,1
	21,5	19,6
	22,5	20,4
	22,8	21,1
	23,0	21,8
30	23,8	22,7
	24,2	23,0
	24,7	23,6
	25,0	24,1
	26,3	24,5
35	27,0	26,5
	27,4	26,7
	27,8	27,0
	28,2	27,3
	29,4	27,5
40	29,7	27,8
	30,0	28,5
	30,3	28,9
	31,3	29,2
	31,8	29,7
45	34,5	31,4
	35,3	31,9
	37,1	32,3
		32,6
		34,2
50		35,1
		35,5
		36,8
		37,5

55

Tab. 3

5	¹³ C-Festkörper-NMR-Spektroskopie	
	wasserfreie Form [ppm] 8,5	Hydrat [ppm] 7,7
	12,3	8,3
	14,1	9,0
10	18,2	10,8
	20,0	12,1
	22,8	18,2
15	35,2	19,8
	39,7	22,9
	46,5	34,9
	49,5	40,2
20	52,3	47,0
	55,9	49,5
	59,2	50,1
25	62,6	52,6
	65,8	55,9
	105,4	56,8
30	108,1	59,4
	116,9	64,1
	117,5	66,8
	134,7	105,0
35	136,0	107,1
	137,3	116,3
	140,1	117,4
40	142,6	135,2
	150,1	136,1
	152,6	137,4
	165,3	140,8
45	166,0	143,5
	175,5	149,3
		150,9
50		168,1
		175,5

Tab. 4

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

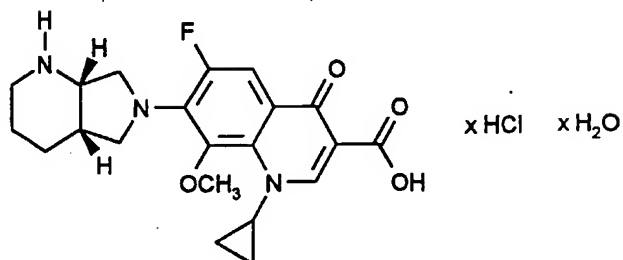
Raman-Spektroskopie	
wasserfreie Form [cm-1]	Hydrat [cm-1]
110	109
147	148
243	243
278	278
388	309
425	425
496	496
543	543
723	724
833	833
964	962
1031	1031
1191	1191
1267	1305
1305	1321
1320	1352
1354	1376
1376	1433
1433	1490
1491	1554
2891	1619
2922	1711
2957	2835
2991	2888
3020	2923
3054	2942
3069	2958
3082	2977
3088	2990
3110	3019
	3056
	3069
	3089
	3106

Tab. 5

FIR-Spektroskopie	
wasserfreie Form [cm ⁻¹]	Hydrat [cm ⁻¹]
137	95
165	111
187	139
219	145
230	163
248	185
279	220
289	230
311	277
342	313
370	340
386	369
396	388
412	399
423	412
436	423
456	436
474	459
494	476
	494

Patentansprüche

1. Monohydrat des CDCH der Formel



welches im ¹³C-NMR-Spektrum einen charakteristischen Peak bei 168,1 ppm und im Röntgendiffraktogramm eine Bude bei 2Θ = 26,7 besitzt.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1 in prismatischer Kristallform.

EP 0 780 390 A1

3. Verfahren zur Herstellung des Monohydrats des CDCH gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man wasserfreies CDCH mit einer zur guten Durchmischung und Hydratisierung mindestens ausreichenden Wassermenge bis zur Aufnahme des stöchiometrischen Kristallwassergehalts und vollständigen Kristallumwandlung behandelt, die so erhaltenen Kristalle des Monohydrats abtrennt und vorhandenes adsorbiertes Wasser entfernt.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Suspension des wasserfreien CDCH in wäßrigen Medien bis zur vollständigen Hydratisierung und Kristallumwandlung rührt.
5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung des Monohydrats in Form von Prismen wasserfreies CDCH oder CDCH-Monohydrat in Form von Nadeln in Medien mit einem stöchiometrisch ausreichendem, aber auf 10% begrenzten Wassergehalt löst und anschließend das Lösungsmittel entfernt.
6. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß wasserfreies CDCH einer Feuchte so lange ausgesetzt wird, bis die Kristallumwandlung quantitativ erfolgt ist.
7. Arzneimittel enthaltend Verbindungen gemäß Ansprüchen 1 und 2.
8. Antibakterielle Mittel enthaltend Verbindungen gemäß Ansprüchen 1 und 2.
9. Verwendung von Verbindungen gemäß Ansprüchen 1 und 2.
10. Verwendung von Verbindungen gemäß Ansprüchen 1 und 2 bei der Herstellung von Arzneimitteln.

Fig. 1
IR - Spektren von CDCH

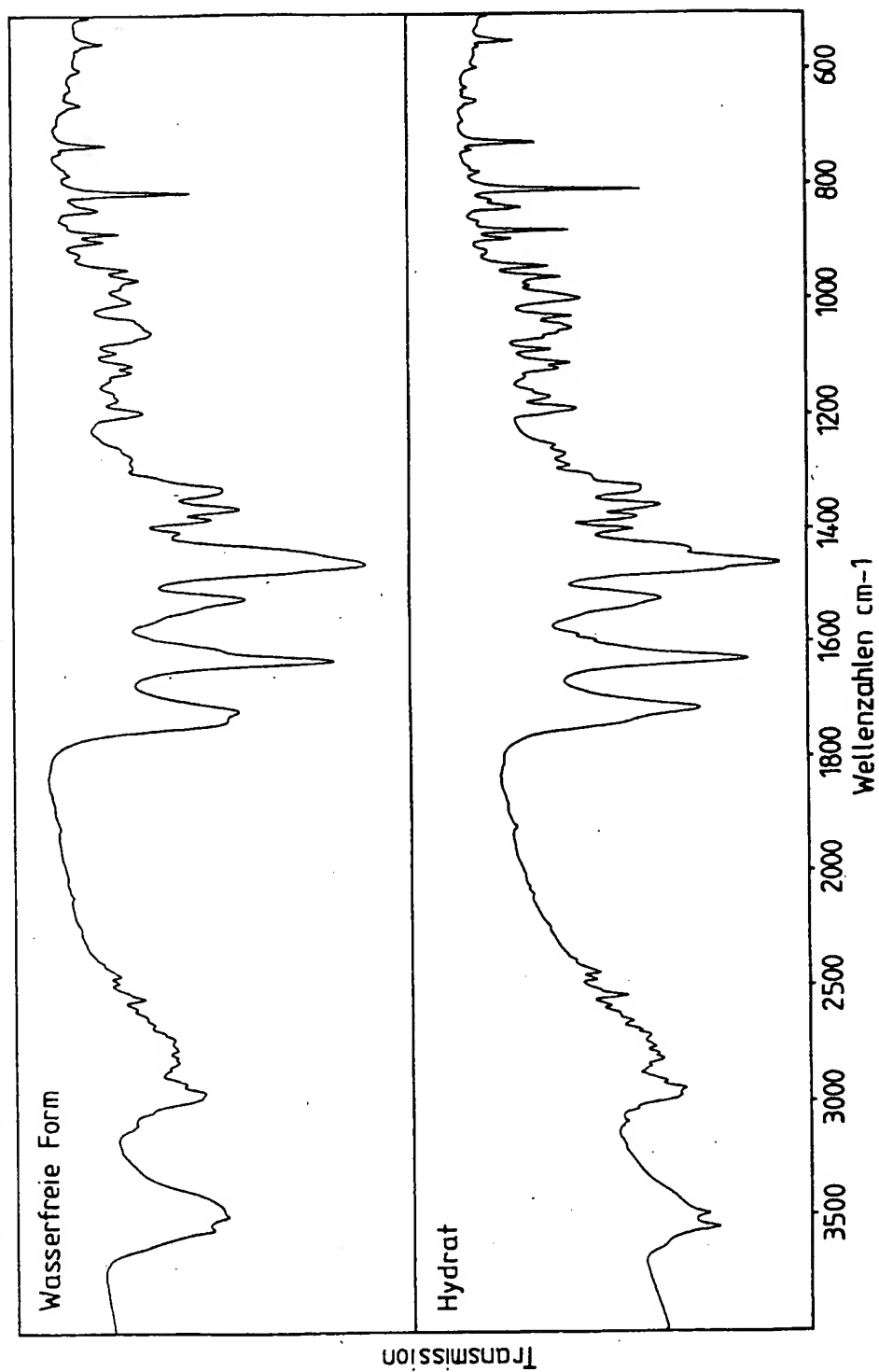
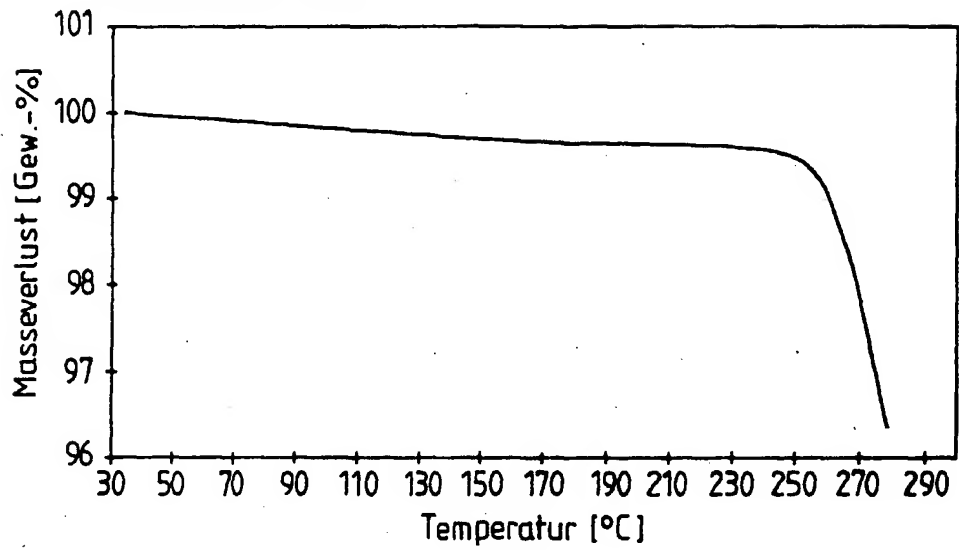


Fig. 2

TGA-Thermogramme von CDCH

Wasserfreie Form



Hydrat

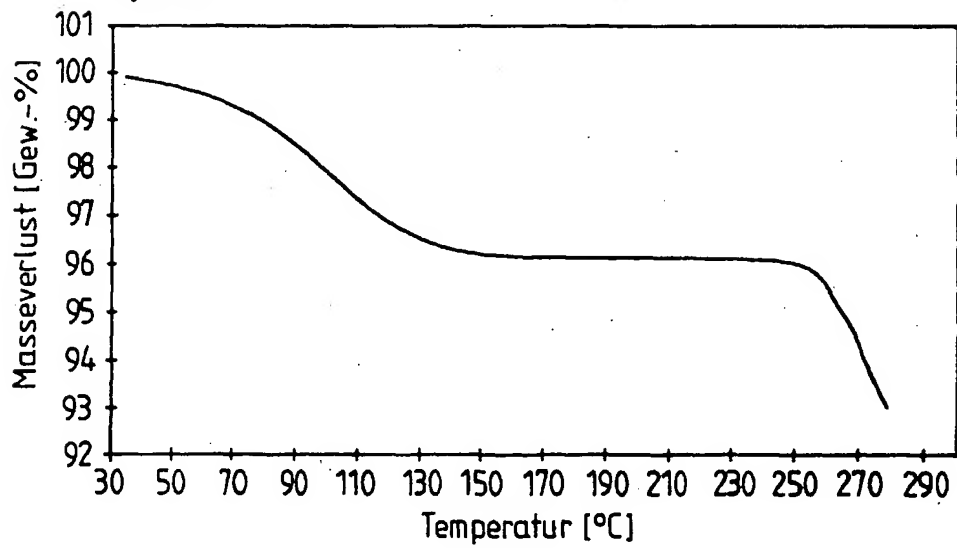
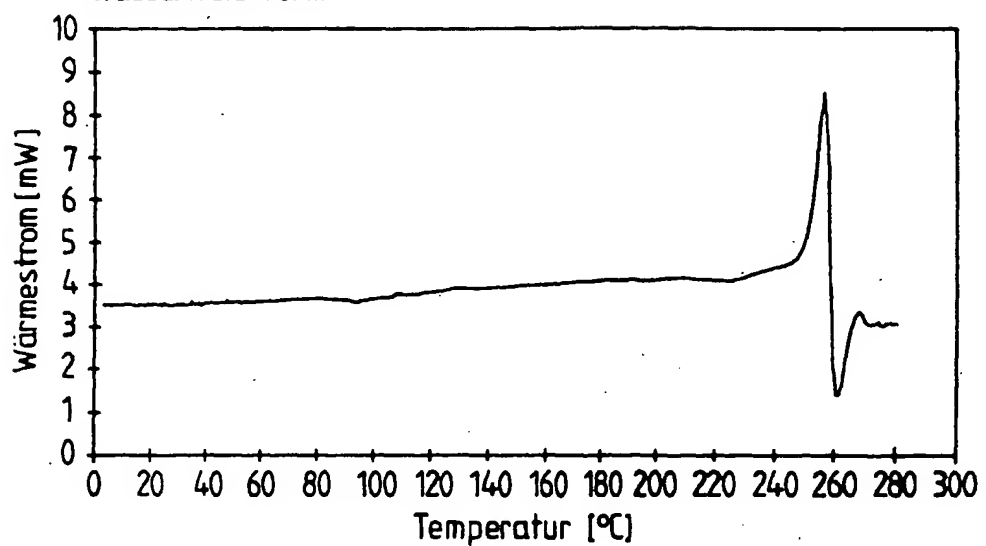


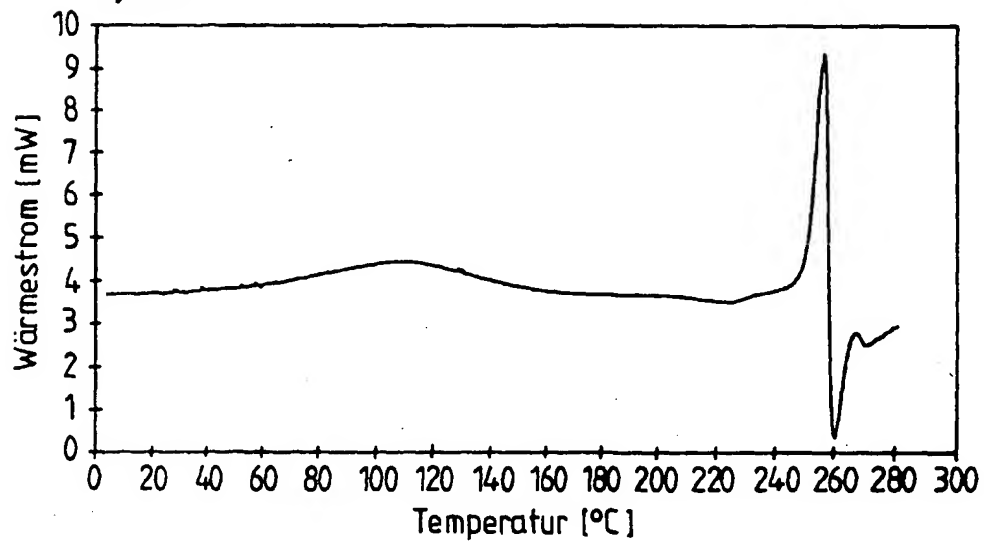
Fig. 3

DSC-Thermogramme von CDCH

Wasserfreie Form



Hydrat



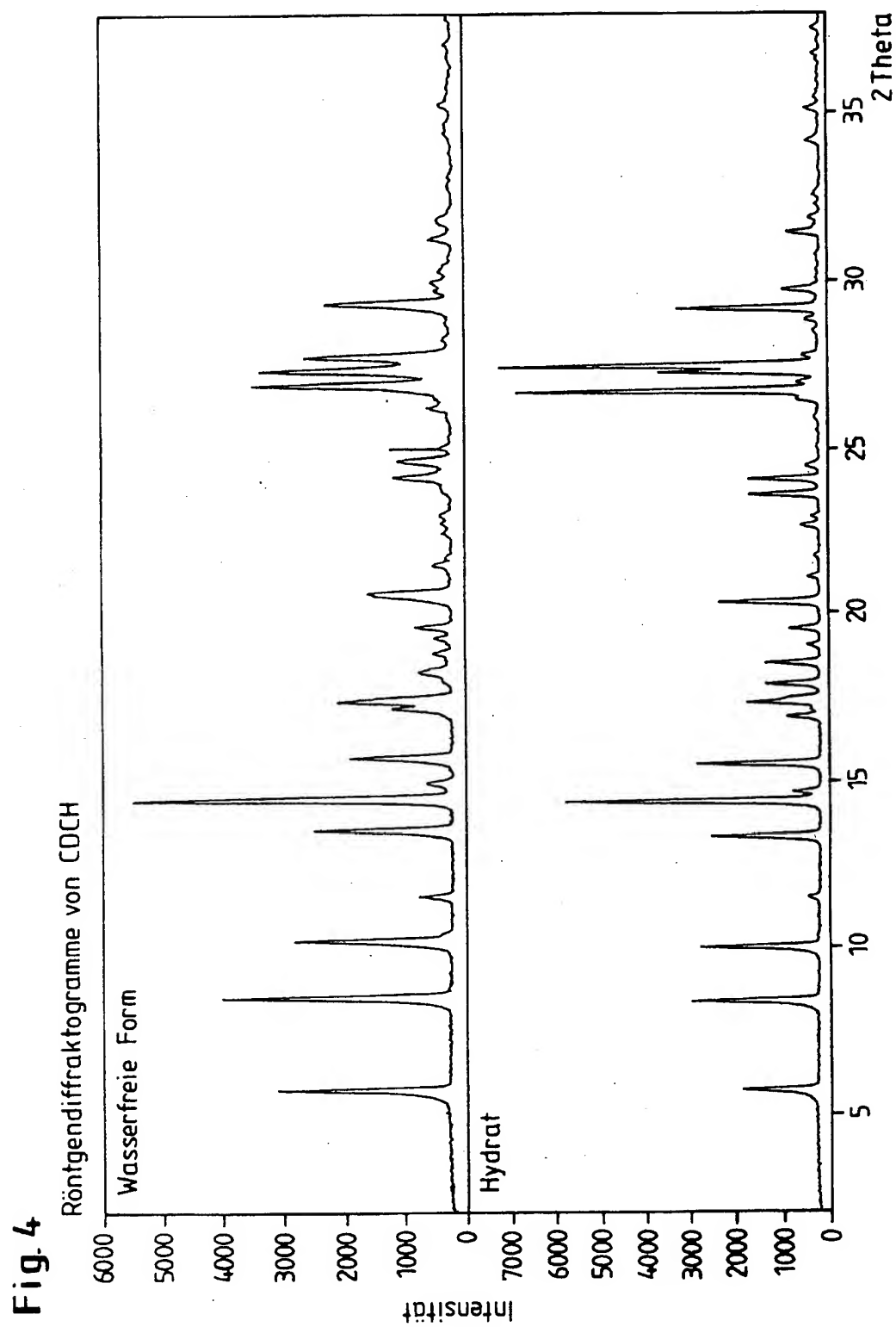


Fig. 5

^{13}C - Festkörper-NMR-Spektren von CDCH

Wasserfreie Form

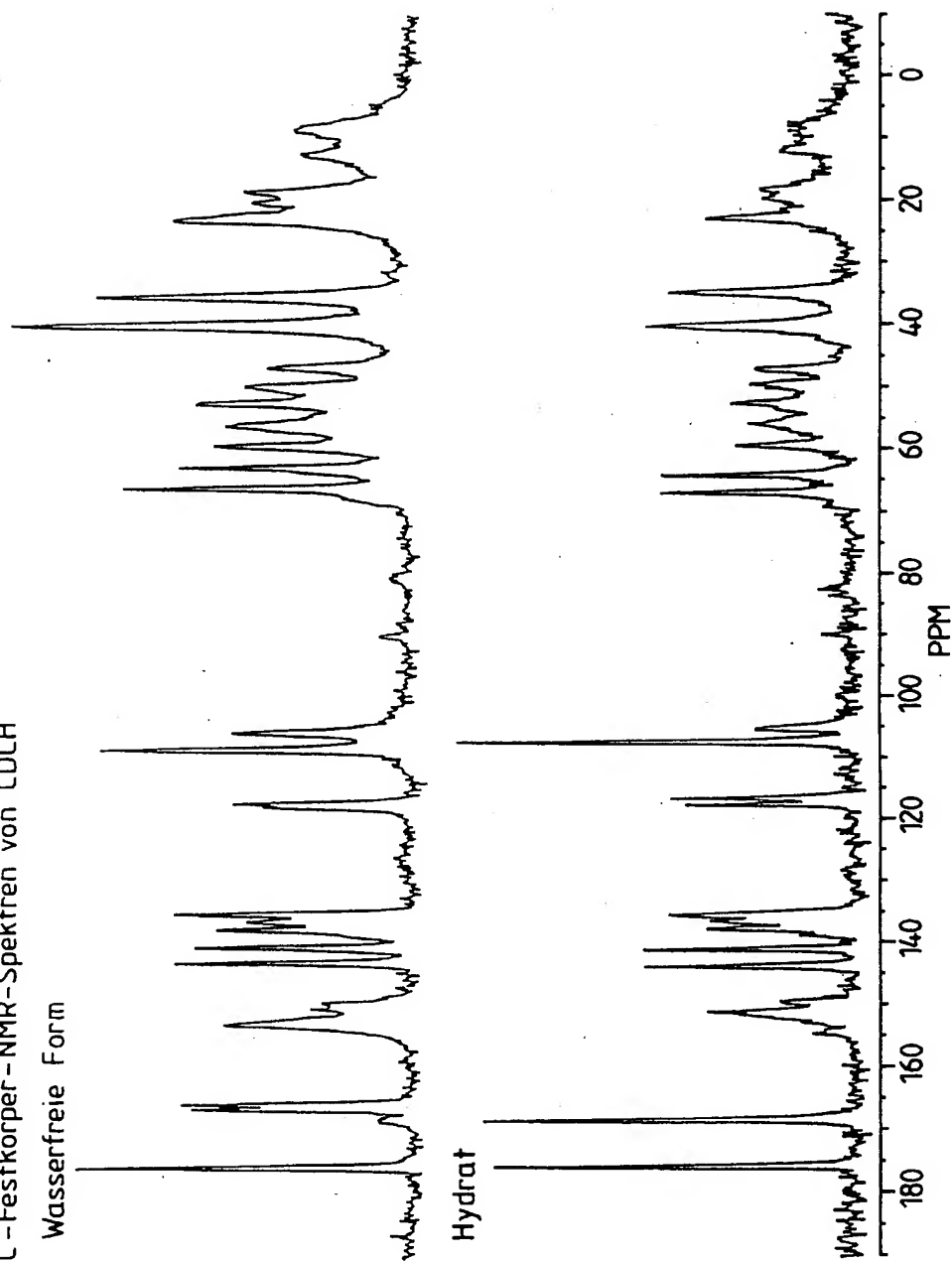


Fig. 6
Raman-Spektren von CDCH

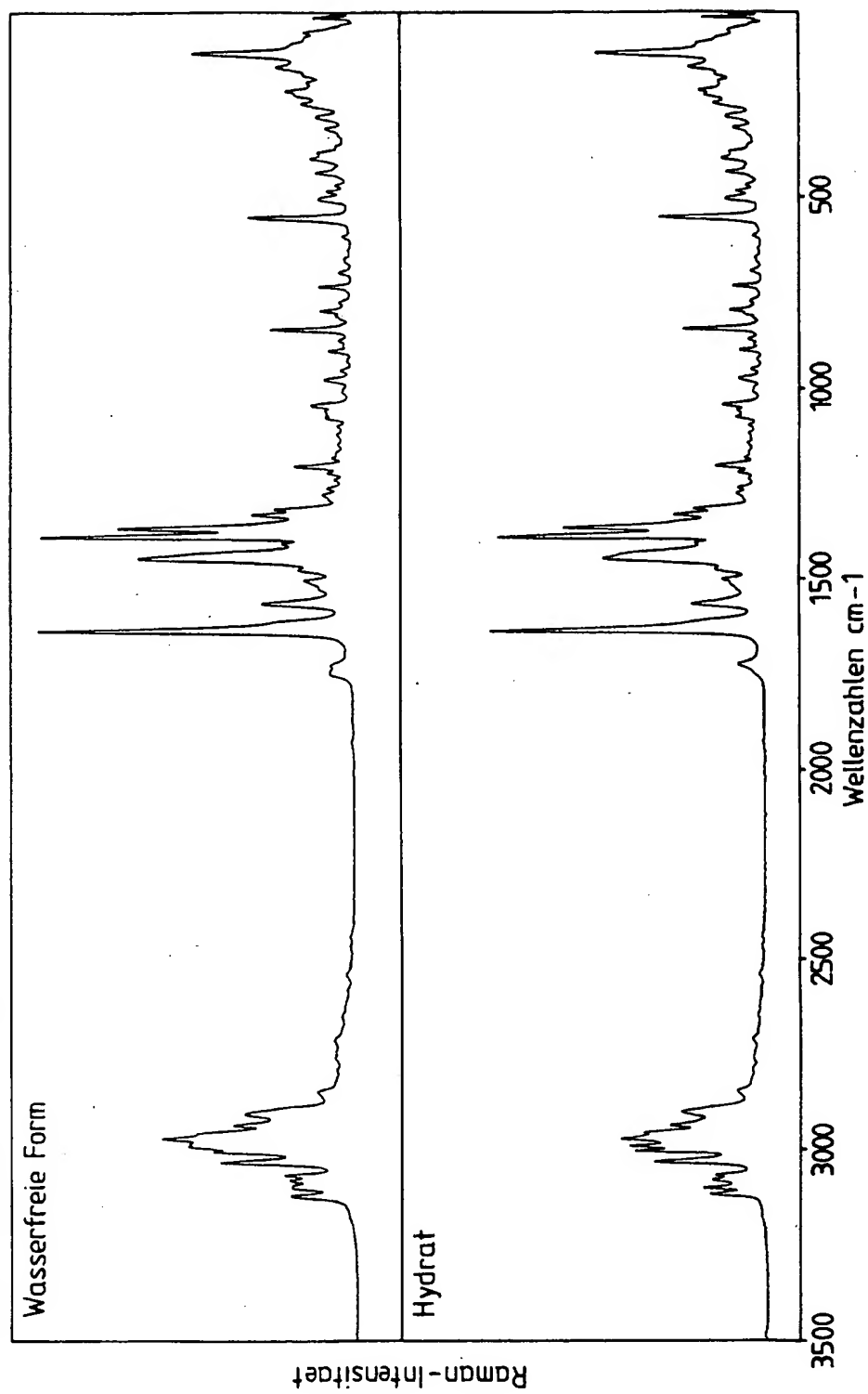


Fig. 7
FIR-Spektren von CDCH

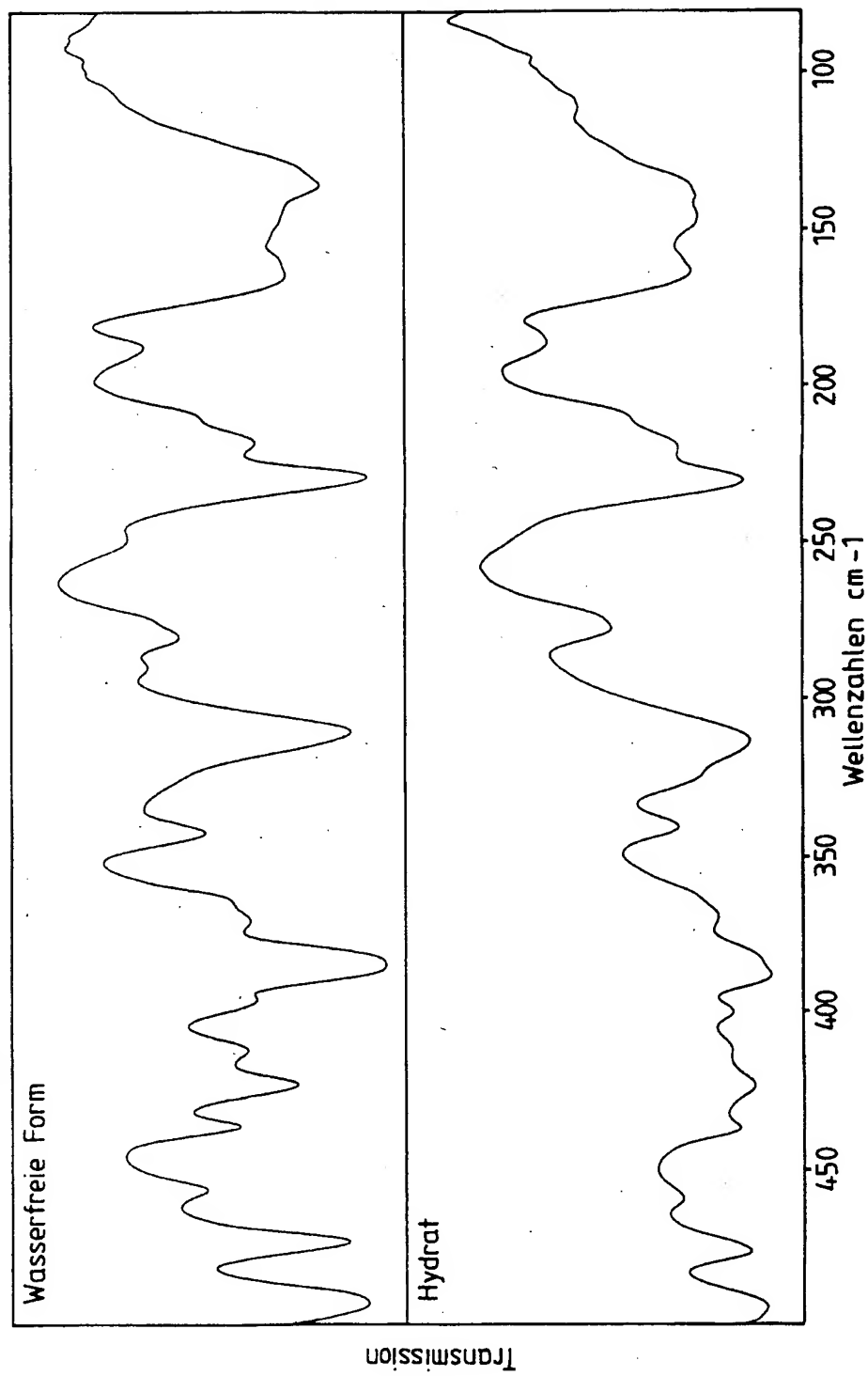
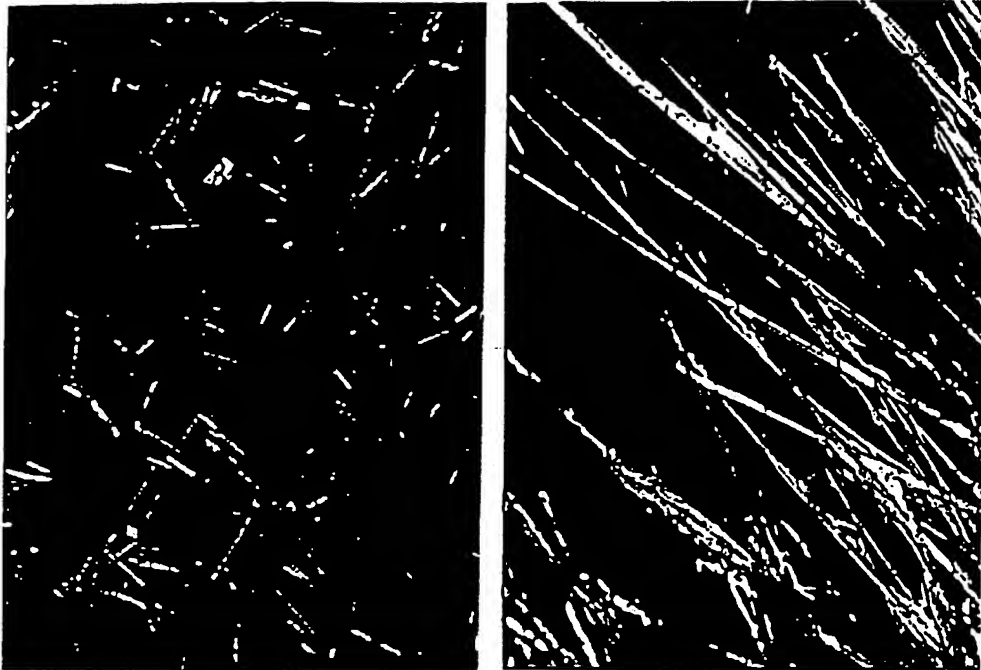
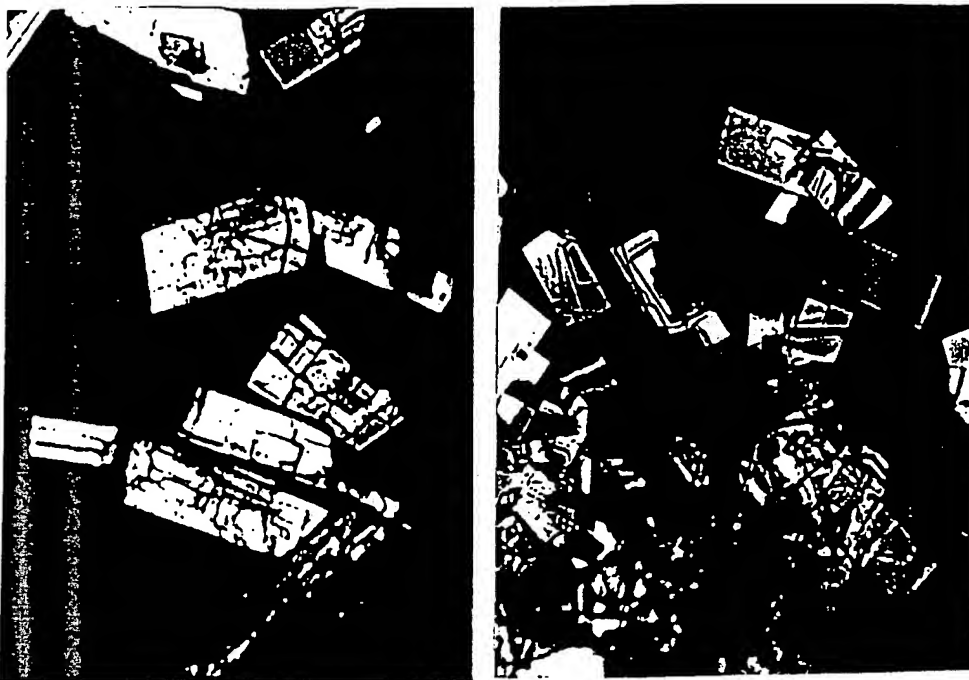


Fig. 8

Mikroskopische Aufnahmen von CDCH



Nadeln



Prismen

polarisiertes Durchlicht
Bild diagonale ca. 1,2mm



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT Nummer der Anmeldung

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

EP 96 11 9134

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
D,Y	EP 0 550 903 A (BAYER AG) * Ansprüche 1,9-13; Beispiele 1,19 *	1,7,8,10	C07D471/04 A61K31/47 //(C07D471/04, 221:00,209:00)
A,D	EP 0 591 808 A (BAYER AG) * Beispiele 21,219 *	1	
Y	EP 0 643 058 A (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) * Seite 7, Zeile 40 - Zeile 42; Beispiel 4 *	1	
Y	EP 0 629 621 A (CHUGAI SEIYAKU K. K.) * Seite 2, Zeile 1 - Zeile 45 * * Seite 5, Zeile 1 - Zeile 14 *	1	
Y	EP 0 241 206 A (SANKYO CO. LTD. ET AL.) * Ansprüche 1,25; Beispiel 2 *	1,7,8,10	
Y	EP 0 230 274 A (BAYER AG) * Ansprüche 1,10,11; Beispiel 3 *	1,7,8,10	
Y	EP 0 342 649 A (WARNER-LAMBERT CO.) * Beispiele 2,4 *	1	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
	---	-/--	C07D
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche: 1-8, 10</p> <p>Unvollständig recherchierte Patentansprüche: 9</p> <p>Nicht recherchierte Patentansprüche:</p> <p>Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Anspruch 9 ist nicht klar; er gibt nicht genau den Gegenstand an, für den Schutz begehrt wird, und er kann nicht als vollständig auf die Beschreibung gestützt gelten. (Art. 84 EPÜ)</p>			
Recherchemort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 27.März 1997	
		Prüfer Hass, C	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN		<p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument</p> <p>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument</p> <p>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>	
<p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet</p> <p>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</p> <p>A : technologischer Hintergrund</p> <p>O : nichtschriftliche Offenbarung</p> <p>P : Zwischenliteratur</p>			

EPO FORM 1503 01.82 (P04C09)



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.